

Novosti v obravnavi bolezni prebavil in zapletov pri cistični fibrozi ter organizacija prehoda iz pediatričnega centra v center za cistično fibrozo za odrasle

Up-to-date management of liver disease and complications in cystic fibrosis and transition of adolescents from pediatric to adult care

Marina Praprotnik,¹ Nevenka Bratanič,¹ Jernej Breclj,¹ Matjaž Fležar,² Barbara Salobir,³ Helena Kobe,¹ Uroš Krivec¹

¹ *Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center, 1000 Ljubljana*

² *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik 36 4204 Golnik*

³ *Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center, 1000 Ljubljana*

Korespondenca/

Correspondence:

mag. Marina Praprotnik, dr. med., specialistka pediatrije, Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center, Ljubljana
e: marina.praprotnik@kclj.si

Ključne besede:

s cistično fibrozo povezana sladkorna bolezen; prehranjenost; prehod

Key words:

cystic-fibrosis-related diabetes mellitus; nutrition; transition

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015; 84: 222–31

Prispelo: 15. jul. 2014,
Sprejeto: 21. jan. 2015

Izvleček

Cistična fibroza (CF) je najbolj pogosta avtosomno recesivna dedna bolezen pri belcih, ki pomembno skrajša življenjsko dobo. Pričakovana življenjska doba ljudi s CF se je v zadnjih štiridesetih letih močno podaljšala.

Z daljšim preživetjem pa se pojavljajo tudi zapleti oziroma pridružene bolezni, kot sta osteopenija in sladkorna bolezen. Opisujemo novosti v obravnavi teh dveh bolezni.

Pri CF so prizadeti tudi prebavna cev, trebušna slinavka in jetra.

Cilji zdravljenja bolezni prebavil so zagotavljanje primerne prehranjenosti z zdravljenjem eksokrine insuficience trebušne slinavke, zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni ter preprečevanje in zdravljenje bolezni jeter.

Zaradi podaljševanja življenjske dobe ljudi s CF vse več mladostnikov preide v internistično obravnavo, v kateri mora biti zanje ustrezno poskrbljeno. Predstavljamo model prehoda mladostnikov iz obravnave pediatrov v obravnavo internistov v našem Centru za CF.

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive lethal hereditary disorder among whites. Survival of patients with CF has progressively improved over the last four decades.

As life expectancy has been greatly extended, complications such as osteopenia and CF-related diabetes mellitus (CFRDM) occur. In our article, a new management of these two complications is described.

Gastrointestinal tract, exocrine pancreas and liver are also affected in CF.

Maintaining good nutrition while treating pancreatic insufficiency, gastroesophageal reflux disease and liver disease are very important issues in the treatment of gastrointestinal tract disease in CF.

With the increasing median survival in CF patient population, a growing number of adolescents require care in the adult health care system which must be capable of responding appropriately to their needs.

We present a model of transition from paediatric to adult medical care in our CF centre.

Endokrinološke posledice cistične fibroze

Preživetje bolnikov s cistično fibrozo se je z novejšimi načini zdravljenja podaljšalo daleč v odraslo dobo. Daljše trajanje preživetja je povzročilo nastanek dodatnih zapletov boleznih, kot je tudi razvoj sladkorne bolezni, ki je med njimi najbolj pogosta, saj se do 30. leta starosti pojavi pri približno 50 % bolnikov.¹

S CF pogojena sladkorna bolezen

S cistično fibrozo pogojeno sladkorno bolezen (CFSB) največkrat odkrijemo med 18. in 24. letom starosti, pogosteje pri ženskah, pri bolnikih z motnjo v delovanju eksokrinega dela pankreasa in pri bolnikih, ki imajo mutacije v genu *CFTR*, ki uravnava prevodnost kloridnih kanalčkov v epitelnih membranah. CFSB se pogosteje pojavlja pri bolnikih z mutacijami v genih *CFTR* I. in II. razreda,² posebno še pri homozigotih za mutacijo $\Delta F508$.³ Preiskave celotnega genoma so pokazale povezavo CFSB s polimorfizmom gena *SLC26A9*, ki nosi zapis za beljakovino za prenos klora in bikarbonata, ki ima pomemben medsebojni vpliv s *CFTR*. K povečanemu tveganju za nastanek CFSB prispevajo tudi polimorfizmi genov *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B* in *IGF2BP2*, ki so značilni za SB tipa 2 v splošni populaciji. Bolniki s CF s pozitivno družinsko anamnezo za SB tipa 2 imajo trikrat večje tveganje za nastanek CFSB.⁴

Zadnje raziskave kažejo, da tako kot pri sladkorni bolezni tipa I in II na nastanek CFSB vpliva tudi pomanjkanje vitamina D, posebno še pri otrocih.⁵ Velik pomen pri njenem nastanku pripisujejo tudi oksidativnemu stresu.⁶

CFSB je resno bolezensko stanje, saj ga največkrat spremlja tudi poslabšanje pljučne simptomatike in bolnikovega splošnega stanja, kar lahko privede tudi do smrti bolnika. Pri CFSB se prepletajo značilnosti sladkorne bolezni tipa I in tipa II, kar moramo upoštevati pri diagnosticiranju in zdravljenju. Dejavniki, značilni za CF, ki vplivajo na presnovo glukoze, so ponavljajoče se okužbe in vnetja dihal, povečane energetske potrebe,

slabša prehranjenost, pomanjkanje glukagona in zapleti, ki se v poteku CF pojavljajo na prebavilih (malabsorpcija, motena praznjenje želodca in motiliteta tankega črevesa ter jetrna okvara).

Glavna značilnost CFSB je pomanjkanje inzulina, ki je posledica fibroze in maščobne infiltracije eksokrinega dela pankreasa, kar poruši zgradbo Langerhansovih otočkov in uniči večje število celic beta. Posledica tega dolgotrajnega dogajanja s postopnim propadanjem celic beta je tudi postopen nastanek bolezni, ki poteka od normoglikemije, preko intolerance za glukozo (faza prediabetesa) do sladkorne bolezni. Zaradi tega prevalenca bolezni narašča s starostjo in trajanjem bolezni in je pred 10. letom starosti manj kot 10 %, po 30. letu pa več kot 40 %.⁷

Pri bolnikih s CF se toleranca za glukozo zelo spreminja zaradi številnih dejavnikov, ki v poteku bolezni vplivajo na inzulinsko rezistenco, kot so okužbe, vnetje, zdravljenje (npr. kortikosteroidi) in prehrana.

Bolniki s CF pridruženo sladkorno boleznijo imajo 6-krat večjo obolevnost in umrljivost. Bolezen se razvija tako počasi in kaže tako malo simptomov, da jo največkrat prepoznamo šele več let po nastanku. Za prediabetično fazo sta značilna upad pljučne funkcije in slabšanje stanja prehranjenosti. Pomanjkanje inzulina povzroči poslabšanje pljučne bolezni zaradi povečane razgradnje beljakovin in padca telesne teže.⁸ Raziskave na miškah so pokazale, da imajo miške s CFSB povišano koncentracijo glukoze v bronhoalveolnem izločku in izrazito zmanjšano sposobnost za odstranjevanje bakterij, kar je najverjetneje posledica motenega delovanja nevtrofilnih granulocitov.⁹ Zgodnje prepoznavanje bolezni, še pred propadom celic beta, in zgoden pričetek zdravljenja z insulinom izboljšata pljučno funkcijo in zmanjšata število akutnih okužb dihal.

Standardne metode, tj. merjenje glikoziliranega hemoglobina (HbA_{1c}), naključne meritve sladkorjev in/ali OGTT (oralni glukozno tolerančni test), niso dovolj zanesljive za potrditev diagnoze. Normalen izvid OGTT ne izključuje možnosti pojavljanja porastov glukoze po obrokih.⁹ Izkušnje so pokazale, da je za zgodnje prepoznavanje bolezni najbolj primerna metoda nepresta-

nega merjenja glukoze v medcelični tekočini (CGMS), ki nam na podlagi meritev, ki se izvajajo vsakih 5 minut, omogoča natančen vpogled v gibanje ravni sladkorja.^{10,11}

V manj kot tretjini primerov odkrijemo bolezen zaradi poliurije in polidipsije, še redkeje se pri bolnikih s CF pojavi diabetična ketoacidoza.

Diagnozo CFSB lahko postavimo, kadar ugotovimo povečano koncentracijo KS na tešče (>7.0 mmol/l) pri dveh ali več meritvah ali kadar poleg povečane koncentracije KS na tešče (>7 mmol/l) ugotovimo še povečano koncentracijo KS (>11.1mmol/l) pri naključni meritvi, povečano koncentracijo KS (>11.1 mmol/l ob OGTT po 120 minutah.¹²

Ker simptomi hiperglikemije, povečana koncentracija KS na tešče in povečana koncentracija HbA_{1c} niso dovolj zanesljivi kazalniki za dokaz CFSB, je potrebno pri vseh bolnikih s CF od 10. leta dalje enkrat letno opraviti OGTT.⁹ Po dogovoru ločimo pri bolnikih s CF obliki CFSB brez in s hiperglikemijo na tešče. Med skupinama z normalno in moteno toleranco za glukozo pa je še podskupina bolnikov z normalno toleranco za glukozo, pri katerih izmerimo v poteku OGTT po eni uri povišano koncentracijo glukoze čez 11,1 mmol/l. Hiperglikemija na tešče, motena toleranca za glukozo in normalna toleranca za glukozo s povišano vrednostjo KS po eni uri v poteku OGTT so dobri napovedni dejavniki za razvoj CFSB.¹³ Z metodo kontinuiranega merjenja glukoze v intersticijski tekočini (CGMS) so pri 30 % bolnikov s CF z normalno glukozno toleranco pri večkratnih merjenjih ugotovili porast krvnega sladkorja preko 11.1 mmol/l,^{10,11} kar dobro sovпада s povišano koncentracijo glukoze v poteku OGTT.

Po doslej veljavni doktrini je sredstvo izbire za zdravljenje CFSB inzulin. Bolnikom je potrebno zagotoviti primeren kalorični vnos s pravilnim razmerjem med maščobami (40 %), beljakovinami (20 %) in ogljikovimi hidrati (40 %), dodatek vitaminov D in K ter kalcija v skladu s priporočili. Zdravljenje z insulinom prilagodimo prehranskemu vnosu. Uporabljajo se različne sheme zdravljenja. V začetni fazi CFSB, ko je izločanje inzulina za kritje bazalnih potreb še zado-

voljivo, je potrebno nadomeščati inzulin le v času obrokov, ponoči pa le, kadar ima bolnik dopolnilno hranjenje po nazogastrični sondi ali gastrostomi. Še posebno dobro presnovno urejenost dosegamo z zdravljenjem z inzulinskimi črpalkami.¹⁴ Redna telesna dejavnost naj bo, če je le mogoče, sestavni del vsakodnevnega življenja, saj ne vpliva le na dobro počutje, temveč prispeva tudi k izboljšanju presnovne urejenosti. Zdravljenje akutnih poslabšanj mora biti hitro in odločno, tako da je čim bolj učinkovito. Ob poslabšanjih se lahko pojavi prehodno tudi hiperglikemija, ki jo moramo zdraviti z insulinom.

Z zdravljenjem želimo pri bolnikih doseči normalno prehransko stanje, pri otrocih tudi normalno rast in razvoj, preprečiti ali zavreti napredovanje pljučne bolezni ter nastanek poznih mikrovaskularnih zapletov SB in hipoglikemije.

Rezultati pilotske študije so pri bolnikih, ki so prejeli ivacaftor, pokazali poleg izboljšanja pljučne funkcije tudi izrazito povečano izločanje inzulina ter prehod iz stanja motene tolerance v normalno toleranco za glukozo.¹⁵

Osteopenija/osteoporoza

Podaljšanje preživetja bolnikov s CF spremlja tudi zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG) in s tem povečano tveganje za zlome kosti. Ponavadi se zmanjšana MKG pojavi najprej pri bolnikih v adolescentnem obdobju. Število bolnikov se s starostjo povečuje, tako da ima zmanjšano MKG od 50–75 % odraslih bolnikov.^{16–19} Zmanjšana MKG je posledica povečane razgradnje in zmanjšane tvorbe kosti. Pri njenem nastanku sodelujejo številni dejavniki: podhranjenost, malabsorpcija, pomanjkanje vitaminov D in K ter kalcija, zmanjšana telesna dejavnost, zdravljenje s kortikosteroidi, pozna puberteta, primarni hipogonadizem, CFSB in kronično vnetje. Zmanjšano MKG ugotovimo pogosteje pri bolnikih moškega spola,¹⁸ pri homozigotih za $\Delta F508$ mutacijo v genu za CF transmembranski protein^{17,19} pri bolnikih s težjo obliko osnovne bolezni^{17–18} in slabšo prehranjenostjo.¹⁸ Pomemben neod-

visni dejavnik tveganja za zmanjšano kostno gostoto je tudi serumska raven vitamina D.²⁰

Zelo pomembno vlogo pri njenem nastanku igrajo vnetni citokini (TNF α , IL-1, IL-6), ki spodbujajo nastanek in delovanje osteoklastov ter zavirajo diferenciacijo in delovanje osteoblastov.^{18,21}

Mineralno kostno gostoto merimo najpogosteje z dvofotonsko absorpciometrijo (DXA). Klinična opredelitev svetovne zdravstvene organizacije opredeljuje osteoporozo pri odraslih kot zmanjšanje MKG za več kot 2,5 standardna odklona od povprečne vrednosti za mlade odrasle ljudi. Pri bolnikih s CF govorimo o osteoporozni le, kadar imajo zlome kosti. Zmanjšano MKG pri otrocih in mladostnikih pa opredelimo kot znižanje kostne mase za več kot 2 standardna odklona pod povprečno vrednostjo za starost in spol. Pri bolnikih s CF se pogosto srečujemo z zastojem rasti in zapoznelim pubertetnim razvojem ter zapoznelo kostno starostjo, kar moramo upoštevati pri interpretaciji izvidov.¹⁷

Pri bolnikih s CF je zaradi zmanjšane MKG povečano tveganje za zlome dolgih kosti, vretenc in reber, zaradi česar nastane kifoza in deformacije prsnega koša. Zato se zmanjša pljučna funkcija in sposobnost izkašljevanja ter čiščenja dihalnih poti, kar lahko privede do poslabšanja pljučne bolezni.²²

Presejanje z DXA je potrebno opraviti pri odraslih bolnikih s CF in otrocih, starejših od 8 let, pri bolnikih s telesno težo, manjšo od 90 % idealne, vrednost FEV₁, nižja od 50 % pričakovane vrednosti, kadar je predvideno zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku ekvivalentnemu 5 mg pronisona dnevno za obdobje treh mesecev na leto, pri bolnikih z zapoznelo puberteto in/ali pri podatku o zlomih. DXA ponavljamo na določene intervale od enega do pet let, odvisno od izhodiščne vrednosti kostne gostote, od katere so odvisni tudi priporočeni ukrepi.

Bolnikom je potrebno zagotoviti primeren kalorični vnos s pravilnim razmerjem med maščobami (40 %), beljakovinami (20 %) in ogljikovimi hidrati (40 %), dodatek vitaminov D in K, ter kalcija.²³ Če je le mogoče, naj bo redna telesna dejavnost sestavni del vsakodnevnega življenjskega ritma.

Zdravljenje akutnih poslabšanj mora biti hitro in odločno, tako da je čim bolj učinkovito. Kadar je zdravljenje s kortikosteroidi nujno, se odločimo za novejšje pripravke, ki imajo manj stranskih učinkov, v čim manjših odmerkih, čim krajši čas. Pri bolnikih s hipogonadizmom in v posameznih primerih za zdravljenje pozne pubertete je potrebno nadomeščanje spolnih hormonov.

Pri bolnikih z zlomi kosti ali tistih, pri je katerih kostna gostota v predelu ledvenega dela hrbtenice ali levega kolka znižana bolj kot dva standardna odklona od povprečja (z score < -2) in pri katerih se kostna gostota zmanjšuje za več kot 3–5 % letno, če je pri njih je predvideno dalj časa trajajoče peroralno zdravljenje s kortikosteroidi ali pa presaditev pljuč, je na mestu zdravljenje z bisfosfonati.^{16,24-25}

Pri odraslih bolnikih s CF z osteoporozo in povečanim tveganjem za zlome kosti pride v poštev tudi zdravljenje z nizkimi parenteralnimi odmerki rekombinantnega humanega parathormona (PTH 1–84).²⁶ Še boljši anabolni učinek imajo različni PTH ligandi (PTH 1–31, PTH 1–28) in parathormonu soroden protein (PTHrP), ki pa se še ne uporabljajo v rutinski klinični praksi.²⁷

Med novejšimi načini zdravljenja osteoporoze se vse bolj uveljavlja denosumab, to so humana protitelesa proti aktivatorju receptorja liganda za nuklearni faktor kappaB (RANKL). Denosumab zavira dozorevanje in delovanje osteoklastov ter pospešuje njihovo apoptozo. Zaradi zmanjšane resorpcije kosti pride do izboljšanja MKG, za razliko od bisfosfonatov, ne le v predelu ledvene hrbtenice in kolkov, temveč tudi v distalnem delu podlahti, kar kaže, da učinkuje tako na trabekularno kot tudi na kortikalno kost. Denosumab ima tudi manj stranskih učinkov.²⁸

Zelo obetavni so tudi rezultati zdravljenja z monoklonskimi protitelesi proti sklerostinu, enemu izmed proteinov Wnt, ki igrajo ključno vlogo pri uravnavanju kostne premene. Že po eni sami subkutani injekciji protiteles proti sklerostinu je pri 72 zdravih moških in postmenopavzalnih ženskah prišlo do pomembnega povečanja koncentracije kazalnikov kostne izgradnje propeptida prokolagena tip I, osteokalcina in kostne

frakcije alkalne fosfataze in hkrati do znižanja C-telopeptida, kazalnika kostne razgradnje, ter povečanja MKG v ledvenem predelu za 5,3 %.²⁹ Zdravljenje s protitelesi proti sklerostinu je pri miših s kolitisom povzročilo povečano nastajanje kostne mase, kar je protiutež povečani razgradnji kosti zaradi kroničnega vnetja.³⁰

Vpliv na rast

Pri bolnikih s cistično fibrozo, še posebno s težjimi oblikami pljučne bolezni, se pogosto srečujemo tudi z zastojem rasti. Pomemben dejavnik za njen nastanek je slabša prehranjenost bolnikov, ki je posledica motenega delovanja trebušne slinavke, povečanih energetske potreb in slabega teka. Za kronično vnetje je značilna prisotnost vnetnih citokinov, ki zavirajo tvorbo ter izločanje ravnega hormona in njegovo delovanje, predvsem preko zmanjšane tvorbe ravnih faktorjev.³¹⁻³² CFTR se nahaja tudi v nevronih osrednjega živčevja, hipotalamusu in hipofizi.³³ Mutacije v genu *CFTR* povzročajo motnje v izločanju ravnega hormona, kar lahko tudi neposredno povzroči zastoj rasti.³⁴ Tudi pomanjkanje inzulina prispeva k zmanjšani tvorbi ravnih faktorjev.³⁵ Raziskave so pokazale ugoden učinek zdravljenja z ravnim hormonom na rast, telesno težo, predvsem povečanje deleža nenačobnega tkiva, kostno gostoto ter na izboljšanje pljučnih funkcij. Zaenkrat pa ni trdnih dokazov, da bi ugodno vplivalo tudi na zmanjšanje števila poslabšanj pljučne bolezni in okužb, na zmanjšano število zlomov kosti in izboljšanje kakovosti življenja in trajanje preživetja.³⁶⁻³⁷ Zdravljenje z ravnim hormonom, razen minimalnega povišanja ravni glukoze na tešče, ni povzročilo pomembnih motenj v presnovi glukoze.³⁶ Opisani so tudi že poskusi zdravljenja manjšega števila bolnikov s CF s humanim rekombinantnim ravnim faktorjem IGF-I.³⁷⁻³⁸

Cistična fibroza zaenkrat še ni sprejeta kot indikacija za zdravljenje z ravnim hormonom. Pri nas ga lahko uporabljamo samo pri bolnikih z izrazitim zastojem rasti in dokazanim pomanjkanjem ravnega hormona.

Bolezen trebušne slinavke, prebavil in jeter v sklopu CF

Cilji zdravljenja bolezni prebavil v širšem smislu v sklopu CF so zagotavljanje primerne prehranjenosti z zdravljenjem eksokrine insuficience trebušne slinavke, zdravljenje pridruženih bolezni prebavil, kot je npr. gastroezofagealna refluksna bolezen, ter preprečevanje in zdravljenje bolezni jeter.

Skupni cilj obravnave bolezni prebavil pri CF v širšem smislu je primerna prehranjenost, saj je podhranjenost neodvisni dejavnik tveganja za krajše preživetje. To so dokazali v skupini 584 bolnikov s CF z mediano starostjo 21 let, ki so jih spremljali 45 mesecev. 5-letno preživetje je bilo boljše (84 %) v skupini bolnikov, ki so imeli težo večjo od 85 % idealne, kot pri tistih z manjšo težo (53 %).³⁹

Eksokrina insuficienca trebušne slinavke

Poleg uveljavljenega pripravka encimov trebušne slinavke, ki ga pripravljajo iz pankreatičnega tkiva svinj in je dokazano učinkovit in varen tudi pri mlajših otrocih,⁴⁰ je v tretji fazi kliničnih preskusov tudi pripravek, pridobljen z genskim inženirstvom.⁴¹ Njegova učinkovitost in varnost je že dokazana pri otrocih, starejših od 7 let, primerjalnih raziskav med obema zdraviloma pa še ni.

Bolezen prebavil

Gastroezofagealna refluksna bolezen

Otroci s CF imajo pogosteje gastroezofagealno refluksno bolezen. Da ne gre za sekundarni učinek kašlja in respiracijske fizioterapije dokazuje multicentrična raziskava, v kateri je sodeloval tudi naš center.⁴² Glede na pridobljene podatke je gastroezofagealni refluks pri otrocih s CF večinoma primarni pojav, najverjetneje zaradi zmanjšanega pritiska in pogostejših sprostitvev spodnje zapiralke požiralnika ter počasnejšega praznjenja želodca. Patogenetske mehanizme bo potrebno natančneje raziskati, kar v precejšnji meri omogoča novejša dopolnitev 24-urne pH-metrije z impedanco. Za zdravljenje patološkega kislega refluksa uporabljamo inhibitorje protonske črpalke, ki pa

ne preprečijo aspiranja želodčne vsebine v pljuča.⁴²

Sindrom distalne zapore črevesa

Zapora (*angl.* distal intestinal obstruction syndrome, DIOS) je lahko delna ali popolna. Začetek je akuten z bolečino v sredini trebuha, bruhanjem žolčno obarvane tekočine, kasneje lahko blata. Po izključitvi ostalih diferencialno diagnostičnih možnosti (apendicitis, invaginacija, funkcionalno zaprtje ipd.) bolnika parenteralno hidriramo. Črevo izpiramo z raztopino polietilen glikola. Pri popolnih zaporah pa vstavimo razbremenilno nazogastrično sondo in predpišemo klizme z gastrografinom, ki jih izvede radiolog pod rentgenskim nadzorom. Pri zavzetem konzervativnem zdravljenju je operacija le redko potrebna. Po uspešnem zdravljenju preverimo, ali je nadomeščanje pankreatičnih encimov ustrezno zato, da z dodatkom odvajal preprečimo ponovitev zapore.⁴³

Bolečine v trebuhu

Ponavljajoče se bolečine v trebuhu so pogost vzrok za obisk pri zdravniku, ne glede na osnovno bolezen. Večinoma so funkcionalne. Vtis je, da so pri bolnikih s CF tudi funkcionalne bolečine bolj pogoste. Vendar je nedavno objavljena raziskava otroškega CF centra iz Pariza ugotovila nasprotno. Ponavljajoče se hude bolečine brez jasnega organskega vzroka, ki so vplivale na kakovost življenja, je imelo le 8 od 130 bolnikov, starih 8 do 17 let. Po razširjeni obravnavi so večino obvladali s prehranskimi ukrepi ali psihološko obravnavo z učenjem tehnik sproščanja.⁴⁴

Bolezen jeter

Leta 2011 so izšle smernice za obravnavo bolezni jeter pri CF,⁴⁵ ki sicer ne prinašajo pomembnih novosti, priporočajo pa dejavnejši pristop, vključno z biopsijo jeter pri razvoju jetrne bolezni za izključitev pridružene jetrne bolezni druge etiologije in oceno napredovanja bolezni, ki ga pri nas uporabljamo že več let.⁴⁶

Multilobularno jetrno cirozo razvije 5–10 % bolnikov s CF v prvem desetletju življenja. Zapleti ciroze, zlasti krvavitev iz

varic požiralnika, se razvijejo najpogosteje v drugem desetletju. Jetrna odpoved je vzrok smrti pri 2,5 % bolnikov s CF.⁴⁴ Blažja oblika jetrne bolezni je prisotna tudi pri ostalih bolnikih s CF, vendar se praviloma razvija počasi in ne vpliva na kakovost ali trajanje življenja.

Zdravljenje z ursodeoksiholno kislino v dnevnem odmerku 20 mg/kg TT, razdeljenem v dva odmerka, uvedemo, kadar sta prisotni vsaj 2 merili jetrne bolezni (spremenjena jetra pri telesnem pregledu, zvečani jetrni encimi (AST, ALT, γ -GT) ali ultrazvočne spremembe jeter). Zaplete jetrne ciroze zdravimo po enakih načelih kot pri cirozi druge etiologije. Presaditev jeter je zdravljenje izbire končne jetrne odpovedi tudi pri bolnikih s CF, je pa pri predstavitvi bolnika transplantacijskemu centru potrebno upoštevati tudi stopnjo prizadetosti pljuč.⁴⁴

Prehrana in prehranski dodatki

Po sestavi ustrezna in kalorično bogatejša prehrana je ključna za boljši potek bolezni. Zato je pomemben član tima tudi klinični nutricionist, ki analizira prehrano bolnika in mu svetuje tudi glede ocene maščobe v posameznem obroku (t. i. »šola štetja maščob«), kar je pomembno za pravilno dodajanje pankreatičnih encimov.⁴⁶

Pomembno je dodajanje vitaminov, topnih v maščobah, in cinka v večjih odmerkih, hkrati pa tudi ostalih vitaminov in mineralov v odmerkih, ki so splošno priporočeni. Posebno pri vitaminu D stremimo k optimalnem dodajanju in koncentraciji v telesu. Pri vitaminu A pa je potrebna previdnost, saj hitreje dosežemo toksične koncentracije, ki vplivajo na bolezen kosti v sklopu CF in morda na jetrno bolezen.⁴⁷ Tudi zato letno laboratorijsko določamo koncentracije vitaminov, topnih v maščobah, in odmerke vitaminskih pripravkov prilagajamo izvidom.

Tudi pri bolnikih s CF je aktualno dodajanje večkrat nenasičenih ω -3 maščobnih kislin, ki izboljšajo razmerje z ω -6 maščobnimi kislinami. Na živalskem modelu so dokazali zmanjšanje vnetja pri dodajanju ω -3 maščobnih kislin. Pri ljudeh zaenkrat razi-

skave ne potrjujejo izsledkov na živalih, zato rutinsko dodajanje še ni v priporočilih.⁴⁸

Prehod mladostnika iz centra za CF za otroke v center za CF za odrasle

Zaradi izboljšane načina zdravljenja ljudi s CF se pričakovana življenjska doba podaljšuje. Predvidevajo, da bo mediana življenjska doba ljudi, rojenih v devetdesetih letih prejšnjega stoletja, 40 let (brez presaditve pljuč), tistih, rojenih danes, pa 50 let.⁵⁰ Tako bo velika večina otrok s to boleznijo dočakala odraslo dobo in potrebovala oskrbo internistov.

V zadnjih dveh desetletjih posvečajo v številnih centrih za CF po svetu veliko pozornosti prehodu bolnikov iz oskrbe pediatra v oskrbo internistov. Prehod ne sme biti le prenos medicinskih podatkov med specialisti, ampak postopno uvajanje mladostnika na vse večjo odgovornost do lastnega zdravja in zdravljenja. Ta proces mora biti postopen, usklajen in prilagojen posamezniku. Začel naj bi se že zgodaj, tako da starši otroka glede na sposobnost razumevanja spodbujajo k sodelovanju pri zdravljenju. Učijo ga, kako je potrebno dajati nadomestke encimov in drugih zdravil, sodeluje pri pripravi inhalacij in je dejaven pri izvajanju respiratorne fizioterapije.

Pri večjem otroku se je potrebno, običajno med letnim pregledom, pogovarjati tudi o tem, da bo, ko bo starejši, zanj skrbela druga skupina zdravstvenih delavcev. Upoštevati je potrebno otrokove razvojne značilnosti, pa tudi socialno okolje ter želje in pričakovanja tako otrok kot staršev. Le tako se bo mladostnik lahko uspešno vključil v skupino, ki bo zanj skrbela v odrasli dobi.⁵¹

Raziskave kažejo, da je glavna ovira pri uspešnem prehodu pediatrova skrb, ali bo za njegovega bolnika dobro poskrbljeno tudi v odraslem CF timu. Njegovo nezaupanje se lahko prenese na bolnika in starše. Za uspešen prehod je potrebno dobro sodelovanje med obema centroma.

CF centri za odrasle morajo posvečati posebno pozornost mladim, ki šele vstopajo v njihov center. Soočati se morajo tudi s

pojavljanjem pričakovanih bolezni, povezanih z osnovno boleznijo (soobolevnost), in z zapleti.⁵²

Prehod se v večini centrov odvija med 16. in 19. letom starosti. To je obdobje, ko so vsi mladostniki izpostavljeni številnim izzivom odraščanja, iskanju lastne identitete, osamosvajanja, izbiri poklica. Mladostnik s kronično boleznijo pa se mora ob tem soočiti še z boleznijo, omejitvami in zahtevami, ki jih ta postavlja predenj. Poleg tega v tem obdobju pri večini nastopi upad pljučne funkcije.⁵³

CF je zelo kompleksna bolezen, pri kateri je potrebno vsakodnevno dolgočasno (zamužno) zdravljenje. Zlasti v obdobju mladostništva je slabše sodelovanje ali celo opuščanje zdravljenja velik problem. Zaradi tega se je potrebno včasih tudi pogajati o nujnih ukrepih, paziti pa je potrebno, da ne na račun bolnikovega zdravja oziroma slabšega končnega izida bolezni.

V ameriški raziskavi, v kateri je sodelovalo 170 od 195 vključenih centrov, so analizirali različne programe za prehod v oskrbo CF centra za odrasle. Ugotovili so, da se prehod največkrat izvaja okrog 19. leta, a pogovor o tem pričnejo šele okrog 17. leta, kar pušča malo časa za poglobljeno pripravo za samostojno vodenje bolezni. Samo polovica programov je vključevala tudi oceno pripravljenosti za prehod, le slaba tretjina centrov pa je omogočala tudi obisk klinike, na kateri bodo kasneje vodeni. Manj kot četrtnina centrov je pripravila pisno gradivo za bolnike in starše o prehodu. Le polovica centrov je imela specializirano osebo, ki je pripravljala mladostnika na ta korak. Manj kot desetina centrov je imela napisan seznam znanj, povezanih z vodenjem CF, ki naj bi jih obvladali mladi pred prehodom v oskrbo CF centra za odrasle. Avtorji te raziskave menijo, da je uspešen prehod pravzaprav sestavljen iz več preprostih korakov: postopna predstavitev koncepta prehoda pri nižji starosti, večji poudarek samostojnosti pri vodenju bolezni, saj je to najpomembnejši dejavnik pri odločitvi o primernosti za prehod, in pisni seznam opravil oziroma znanj, povezanih s CF, ki jih morajo osvojiti otroci v različnih starostnih obdobjih.⁵⁴

Ob prehodu bolnika s CF k internistu pulmologu je potrebno predati vso doku-

mentacijo z opisom poteka bolezni, zlasti je potrebno opisati morebitne zaplete bolezni, ter psihološko oceno. Najbolje to storimo na skupnem sestanku pediatra, internista pulmologa, staršev in bolnika na lokaciji, ki je bolniku znana.⁵⁵

Strukturiran program prehoda iz pediatričnega centra v center za odrasle ne zmanjša bolnikovega strahu, izboljša pa njegovo zadovoljstvo, sprejemanje lastnega zdravstvenega stanja in samostojnost.⁵⁶

Naš model prehoda mladostnika iz CF centra za otroke in mladostnike v CF center za odrasle

1. Pogovor o prehodu začnemo ob letnem pregledu pri starosti 14 let.

Pogovarjamo se o tem, kaj v zvezi s CF opravljajo sami (jemanje zdravil, izvajanje respiracijske fizioterapije, ali znajo naštetih zdravila, ki jih jemljejo in njihovo delovanje). Pogovor vsebuje tudi teme, kot so šola, morebitne težave pri vključevanju med sovrstnike, ali jim bolezen otežuje vzpostavljanje stikov, katere prostčasne dejavnosti imajo ... Pogovor vodi CF sestra, obvezen pa je tudi pogovor s psihologom. Pozorni smo na morebitne težave na teh področjih in pomagamo vzpostaviti poti za njihovo reševanje.

2. Pri starejših od 15 let preverjamo samostojnost glede skrbi za ustrezno zalogo zdravil, pogovarjamo se o prijateljih, spolnosti, zaščiti pred nezaželeno nosečnostjo, načrtujemo tudi obisk pri ginekologu za dekleta. Tema pogovora je tudi izobraževanje in poklic, ki bi ga želeli opravljati.

Pogovarjamo se tudi o škodljivih razvah (kajenju, alkoholu, drogah).

3. Pri letnem pregledu pri 16 in 17 letih je del pogovora tudi seznanjanje s prehodom, ki ga pri nas izvajamo po 19. letu:

- kdo bo skrbel zanje po prehodu;
- spodbujamo mladostnika in starše, da povedo, kaj jih v zvezi s prehodom skrbi (prenos okužb, ali bo raven oskrbe podobna kot doslej, ali se bodo lahko po telefonu posvetovali s CF sestro ali zdravnikom za odrasle ipd);

c. preverjamo, ali poznajo svoje pravice iz socialnega in zdravstvenega zavarovanja;

d. spodbujamo jih, da svoje skrbi, mnenja, pobude ter individualne potrebe in pričakovanja glede prehoda izrazijo tudi pisno.

Pomembno je, da mladostniku in staršem pred uradnim prehodom omogočimo obisk CF centra za odrasle, kjer bodo lahko spoznali osebje, ki bo skrbelo zanje. Izkušnje kažejo, da se tako pomembno zmanjša stres, povezan s prehodom, izboljša sodelovanje in poveča zavzetost bolnikov za zdravljenje.

Zaključek

Preživetje bolnikov s cistično fibrozo se je v zadnjih desetletjih močno izboljšalo. Z daljšim preživetjem pa se pojavljajo tudi zapleti, kot so sladkorna bolezen, osteopenija, pogostejša pa je tudi prizadetost jeter.

Diagnozo s CF pogojena sladkorna bolezen (CFSB) postavimo z OGTT in nepretrganim merjenjem glukoze v medceličnici. Zdravimo jo z inzulinom. Uporabljamo različne sheme zdravljenja. Nekaj otrok s CFSB zdravimo z inzulinško črpalko. Pri bolnikih z osteopenijo je pomembna ustrezna prehrana, dodajanje kalcijevih pripravkov ter vitaminov D in K. Najbolj ogrožene zdravimo z bifosfonati (odrasle tudi z denusomabom).

Za nadomeščanje encimov trebušne slinavke je v kliničnih raziskavah novo zdravilo, pridobljeno z genskim inženirstvom. Nove smernice za obravnavo bolezni jeter pri CF priporočajo aktivnejši pristop pri diagnosticiranju, vključno z biopsijo jeter.

Ker je dobra prehranjenost povezana z boljšo pljučno funkcijo, ta pa z daljšim preživetjem, je poučevanje o ustrezni in kalorično bogatejši prehrani zelo pomemben del obravnave otrok s CF.

Prehod iz obravnave pediatra v obravnavo internista pulmologa je za mladostnika in njegove starše stresno obdobje. Potrebna je zgodnja priprava, navajanje na samostojno vodenje bolezni in sodelovanje mladostnika, staršev, pediatrov in internistov. Bolnikova dokumentacija ob predaji mora vsebovati

natančen opis poteka bolezni, zlasti morebitne zaplete.

Zavedati se je potrebno, da je prehod izredno pomembno obdobje za mladostnika

in njegovo družino, zato mu je potrebno posvečati veliko pozornosti in ga stalno nadgrajevati z novim znanjem.

Literatura

- O'Riordan SMP, Dattani MT, Hindmarsh PC. Cystic fibrosis-related diabetes in childhood. *Horm Res* 2010; 73: 15–24.
- Adler AI, Shine BSF, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1789–94.
- Cucinotta D, De Luca F, Scoglio R, Lombardo F, Sferlazzas C, Di Benedetto A, et al. Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 389–93.
- Blackman SM, Commander CW, Watson C, et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 3627–35.
- Pincikova T, Nilson K, Moen IE, Fluge G, Hollsing A, Knudsen PK, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for cystic fibrosis-related diabetes in the Cystic Fibrosis Nutritional Study. *Diabetologia* 2011; 54: 3007–15.
- Ntimbane T, Compte B, Mailhot G, Berthiaume Y, Poitout V, Prentki M, et al. Cystic-fibrosis-related diabetes: From CFTR Dysfunction to Oxidative Stress. *Clin Biochem Rev* 2008; 30: 153–72.
- Bismuth E, Laborde K, Taupin P, Velho G, Ribault V, Jennane F, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2008; 152: 540–5.
- Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 133: 10–7.
- Hunt WR, Zughaier SM, Guentert DE, et al. Hyperglycemia impedes lung bacterial clearance in a murine model of cystic fibrosis-related diabetes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 306: L43–9.
- O'Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A & ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2008. Management of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatric Diabetes* 2008; 9: 338–44.
- O'Riordan SMP, Hindmarsh P, Hill NR, Matthews DR, George S, Grealley P, et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2009; 32: 1020–22.
- Schiaffini R, Brufani C, Russo B, Fintini D, Migliaccio A, Pecorelli L, et al. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 705–10.
- Schmid K, Fink K, Holl RW, Hebestreit H, Ballmann M. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 80–5.
- Sulli N, Bertasi S, Zullo S, Shasaj B. Use of continuous subcutaneous insulin infusion in patients with cystic fibrosis related diabetes: Three case reports. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 237–40.
- Bellin MD, Laguna T, Leschyshyn J, Regelman W, Dunitz J, Billings JA, Moran A. Insulin secretion improves in cystic fibrosis following ivacaftor correction of CFTR: a small pilot study. *Pediatric Diabetes* 2013; 14: 417–421.
- Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Consensus statement: guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1888–96.
- Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, Haigh I. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax* 2000; 55: 798–804.
- Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, Niven R McL, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 961–7.
- King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, Wilson JW. Reduced bone density in cystic fibrosis: DF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J* 2005; 25: 54–61.
- Sheikh S, Gemma S, Patel A. Factors associated with low bone mineral density in patients with cystic fibrosis. *J Bone Miner Metab* 2014 Mar 16. [Epub ahead of print]
- Aris RM, Stephens AR, Ontjes DA, Blackwood AD, Lark RK, Hensler MB, et al. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1674–8.
- Aris RM, Renner JB, Winders AD, Buell HE, Riggs DB, Lester GE, Ontjes DA. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 186–93.
- Gore AP, Kwon SH, Stenbit AE. A roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. *J Osteoporos* 2010; 16; 2011: 926045.
- Haworth CS, Selby PL, Adams JE, Mawer EB, Horrocks AW, Webb AK. Effect of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 314–6.
- Aris RM, Lester GE, Caminiti M, Blackwood AD, Hensler M, Lark RK, et al. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 169: 77–82.
- Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216–26.
- Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Garcia-Ocaña A, Bisello A, Hollis BW, Gundberg C, Stewart AF. Safety and tolerability of subcutaneous PTHrP (1–36) in healthy human volunteers: a dose escalation study. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 225–30.

28. Cummings SR, Martin JS, McClung MR. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.
29. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 19–26.
30. Eddleston A, Marenzina M, Moore AR, Stephens P, Muzylak M, Marshall D, et al. A short treatment with antibody to sclerostin can inhibit bone loss in an ongoing model of colitis. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1662–71.
31. De Benedetti F, Meazza C, Martini A. Role of interleukin-6 in growth failure: an animal model. *Hormon Res* 2002; 58 Suppl 1: 24–7.
32. Street ME, Spaggiari C, Volta C, Ziveri MA, Viani I, et al. The IGF system and cytokine interactions and relationships with longitudinal growth in prepubertal patients with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 593–8.
33. Guo Y, Su M, McNutt MA, Gu J. Expression and Distribution of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator in Neurons of the Human Brain. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2009; 57: 1113–20.
34. Rogan M, Reznikov L, Pezzulo A, et al. Pigs and humans with cystic fibrosis have reduced IGF1 levels at birth. *PNAS* 2010; 107: 20571–5.
35. Phung OJ, Coleman CL, Baker EL, Scholle JM, Grotto JE, Makanji SS, et al. Recombinant human growth hormone in the treatment of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2010; 126: e1211–25.
36. Stalvey MS, Anbar RD, Konstan MW, Jakobs JR, Bakker B, Lippe B, et al. A multi-center controlled trial of growth hormone treatment in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 252–63.
37. Bucuvalas JC, Chernausk SD, Alfaro MP, Krug SK, Ritschel W, Wilmott RW. Effect of insulin-like growth factor-1 treatment in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 576–81.
38. Haupt ME, Kim EE, Prestridge AL. Successful prolonged use of recombinant human insulin-like growth factor-1 in child with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1137–41.
39. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 746–50.
40. Graff GR, McNamara J, Royall J, Caras S, Forsmann K. Safety and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules (CREON) in children under seven years of age with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: an open-label, multicentre, single-treatment-arm study. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 351–64.
41. Borowitz D, Stevens C, Brettman LR, Campion M, Wilschanski M, Thompson H; Liprotamase 767 Study Group. Liprotamase long-term safety and support of nutritional status in pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 248–57.
42. Blondeau K, Pauwels A, Dupont Lj, Mertens V, Proesmans M, Orel R, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 161–6.
43. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; ECFS. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2:S24–8.
44. Munck A, Pesle A, Cunin-Roy C, Gerardin M, Ignace I, Delaisi B, Wood C. Recurrent abdominal pain in children with cystic fibrosis: a pilot prospective longitudinal evaluation of characteristics and management. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 46–8.
45. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2:S29–36.
46. Borinc BA, Breclj J, Bratanič N, Homan M, Homšak M, Jenko K, et al. Smernice za obravnavo otrok s cistično fibrozo. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 679–92.
47. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 574–81.
48. McCowen KC, Bistrrian BR. Essential fatty acids and their derivatives. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 207–15.
49. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2697–708.
50. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J* 2007; 29: 522–6.
51. Flume PA, Anderson DL, Hardy KK, Gray S. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of pediatric and adult program directors. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 443–450.
52. Grenet D, Bonnel AS, Dautricourt C, De Miranda S, Foucaud P, Stern M. Transition of adolescents and young adults from pediatric to adult care. *Arch Pediatr* 2012; Suppl 1: S33–S35.
53. Tuchman LK, Schwartz LA, Sawicki GS, Britto MT. Cystic fibrosis and transition to adult medical care. *Pediatrics* 2010; 125: 566–73.
54. McLaughlin SE, Diener-West M, Indurkha A, Rubin H, Heckmann R, Boyle MP. Improving transition from pediatric to adult cystic fibrosis care: lessons from a national survey of current practices. *Pediatrics* 2008; 121: 1160–6.
55. Towns SJ, Bell SC. Transition of adolescents with cystic fibrosis from paediatric to adult care. *Clin Respir J* 2011; 5: 64–75.
56. Chaudhry SR, Keaton M, Nasr SZ. Evaluation of a cystic fibrosis transition program from pediatric to adult care. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 658–65.